

Title	メタロプロテアーゼによる組織内微小環境因子代謝の作用機構解明と制御
Sub Title	Functional analyses and regulation of the metabolism of tissue microenvironmental factors by metalloproteinases
Author	岡田, 保典(Okada, Yasunori) 望月, 早月(Mochizuki, Satsuki) 池田, 栄二(Ikeda, Eiji) 下田, 将之(Shimoda, Masayuki) 藤井, 豊(Fujii, Yutaka) 木村, 徳宏(Kimura, Tokuhiro) 佐々木, 文(Sasaki, Aya) Kiran, Chada Jeanine, D'Armiento
Publisher	
Publication year	2012
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2011.)
JaLC DOI	
Abstract	MMP(matrix metalloproteinase)とADAM(a disintegrin and metalloproteinase)の相互作用分子を探索するとともに、新規の診断・治療法開発を目指して、悪性腫瘍や非腫瘍性疾患でのこれらメタロプロテアーゼによる組織内微小環境因子代謝機構を解析し、多種類のMMP分子精製法の確立、創傷治癒でのMMP作用機構、ADAM28の癌細胞増殖・転移での役割と測定法開発、変形性関節症関節軟骨の破壊と再生におけるADAMTS4やADAM12の作用を明らかにした。
Notes	研究種目：基盤研究(S) 研究期間：2007～2011 課題番号：19109004 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19109004seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2007～2011

課題番号：19109004

研究課題名(和文)メタロプロテアーゼによる組織内微小環境因子代謝の作用機構解明と制御

研究課題名(英文)Functional analyses and regulation of the metabolism of tissue microenvironmental factors by metalloproteinases

研究代表者

岡田 保典 (OKADA YASUNORI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：00115221

研究成果の概要(和文)：

MMP (matrix metalloproteinase) と ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) の相互作用分子を探索するとともに、新規の診断・治療法開発を目指して、悪性腫瘍や非腫瘍性疾患でのこれらメタロプロテアーゼによる組織内微小環境因子代謝機構を解析し、多種類の MMP 分子精製法の確立、創傷治癒での MMP 作用機構、ADAM28 の癌細胞増殖・転移での役割と測定法開発、変形性関節症関節軟骨の破壊と再生における ADAMTS4 や ADAM12 の作用を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

We searched for interacting molecules for members of the MMP (matrix metalloproteinase) and the ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) gene families, and investigated roles of these metalloproteinases in metabolism of tissue microenvironmental factors in cancers and non-neoplastic diseases with an aim of developing novel diagnostic and/or therapeutic tools. Our studies provided progresses in purification of several proMMPs, roles of MMPs in skin wound healing, implications of ADAM28 in cancer cell proliferation and metastasis, development of a measuring method for ADAM28, and roles of ADAMTS4 and ADAM12 in destruction and repair of osteoarthritic cartilage.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	31,500,000	9,450,000	40,950,000
2008 年度	22,400,000	6,720,000	29,120,000
2009 年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2010 年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2011 年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
総 計	89,700,000	26,910,000	116,610,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：MMP、ADAM、ノックアウトマウス、浸潤、転移、創傷治癒、変形性関節症、ヒアルロン酸

1. 研究開始当初の背景

生体内における多彩な細胞機能は、細胞膜表面や細胞間に存在する細胞外マトリックスとそれに結合する生理活性物質（増殖因子、サイトカイン、ケモカインなど）からなる組織内微小環境によって厳密に規定されてい

る。悪性腫瘍や炎症などの多くの疾患においては、組織内微小環境因子代謝異常を介して組織の増殖・破壊・改築が進行することから、腫瘍や非腫瘍性疾患における組織内微小環境因子代謝機構解明や制御は現代医学研究における重要な研究課題である。メタロプロ

テアーゼである matrix metalloproteinase (MMP) と a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 分子は組織内微小環境因子代謝に関わっていることが研究代表者らの研究によって明らかとなってきた。これらのプロテアーゼは生体内における細胞の増殖・接着・運動・浸潤などの生理的および病的な機能を規定し、その作用機構解明に基づく制御が種々の疾患の新規診断・治療法開発につながると期待される。

2. 研究の目的

本研究課題では、MMP と ADAM 遺伝子ファミリーのうち、特に MMP-7、MMP-13、ADAM28、ADAMTS4 の各分子を中心に、組織内微小環境因子代謝の作用機構の解析と制御を目指して、主として以下の 4 研究項目について研究を遂行した。

(研究 I) MMP と ADAM の相互作用分子探索
(研究 II) 癌における組織内微小環境因子代謝機構の解析

(研究 III) 非腫瘍性疾患での組織内微小環境因子代謝機構の解析

(研究 IV) MMP と ADAM を標的とした診断・治療法開発の基礎研究

3. 研究の方法

(1). 関節リウマチ滑膜細胞や腫瘍細胞株の培養液を材料として、カラムクロマトグラフィーで潜在型 MMP を精製した。また、肺線維症肺組織や肺胞洗浄液での MMP-7 を測定するとともに活性の検出を行った。

(2). 酵母 two-hybrid system を用いて ADAM28 結合分子をヒト肺 cDNA ライブラリーからスクリーニングし、候補分子について結合能、分解能、接着能を生化学的に解析した。また、ADAM28 の異なる部位を認識する特異的モノクローナル抗体を用いて ELISA を作製し、ヒト肺癌患者血清での濃度を測定した。

(3). MMP-13 遺伝子欠損 (KO) マウスでメラノーマ細胞肺転移モデルを作製し、肺組織内微小環境因子代謝の転移における作用を解析した。また、MMP-9 KO と MMP-13 KO マウスを用いて、皮膚創傷治癒モデルを作製し、炎症期、増殖期、リモデリング期の創傷治癒を詳細に解析した。

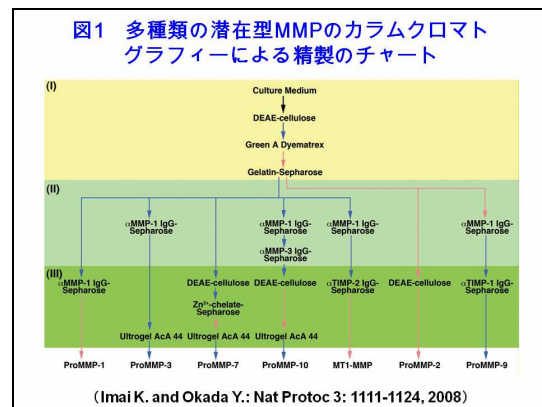
(4). ヒト腎癌での RANKL の mRNA とタンパク質発現を調べるとともに、腎癌細胞株を用いて RANKL の遊走能への作用効果を検討した。また、尿路移行上皮癌や腎癌での上皮間葉転換 (EMT) に関わる各種分子 (Snail、Slug、MMP-2、MMP-9 など) の発現を検討し、移行上皮癌と腎癌細胞株を用いて Snail 発現による EMT への関与、MMP 発現、浸潤能への影響について解析した。Mardin-Darby canine kidney (MDCK) 上皮細胞に 5 種類のがん遺伝子を導入して形質転換した細胞での

ADAM28 発現と細胞内シグナルを各種インヒビターを用いて検討した。メラノーマ細胞株やヒト癌細胞株にレンチウイルスベクターを用いて Venus-luciferase を恒常的に発現する細胞株を樹立し、免疫不全マウスに移植後の増殖・浸潤・転移能をバイオイメージング法で解析した。

(5). 変形性関節症関節軟骨細胞を培養し、高分子ヒアルロン酸の作用、ADAM12 と RECK の発現、増殖能、運動能を検討した。また、Semaphorin 3A の発現と VEGF による軟骨細胞の運動能への作用を解析した。

4. 研究成果

(研究 I) MMP と ADAM の相互作用分子探索：MMP 分子と他のタンパク質との相互作用を最終的に実証するには、純度の高い潜在型や活性型 MMP タンパク質を準備することが必須である。我々は多種類の MMP 分子を効率よく精製できる方法を確認し、標準的な MMP 分子精製法として報告した (Nat Protoc 3:1111-1124, 2008) (図 1)。

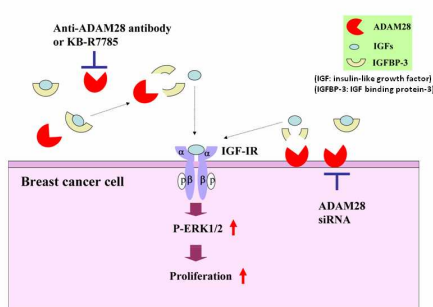


潜在型 MMP-7 の結合分子として同定した CD151 に関しては、これら分子の相互作用によりヒト肺組織内で潜在型 MMP-7 が活性化されることを肺線維症肺において示した (Arch Pathol Lab Med 134:1136-1142, 2010)。Yeast two-hybrid system を用いて、ADAM28 と結合する候補分子として P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) を同定した。ADAM28 は PSGL-1 と結合し、PSGL-1/P-selectin を介した好中球の血管内皮細胞への接着・遊走作用を亢進し、炎症細胞浸潤を促進することを証明した (J Biol Chem 282:25864-25874, 2007)。また、ADAM28 は connective tissue growth factor (CTGF) や von Willebrand factor (VWF) と結合するのみならず、これら分子を時間および濃度依存性に切断することを証明した。ADAM28 は CTGF と血管新生因子 VEGF₁₆₅ 複合体に対し CTGF 選択的分解により VEGF₁₆₅ を遊離し、ADAM28、CTGF、VEGF₁₆₅ が共発現しているヒト乳癌組織において血管新生に働いている可能性を報告した (Biochem Biophys Res Commun 402:651-657, 2010)。

(研究 II) 癌における組織内微小環境因子代謝機構の解析: 癌間質細胞由来 MMP-13 の役割を検討する目的で、マウスメラノーマ細胞を MMP-13 KO マウス尾静脈内注入し、肺転移に対する MMP-13 の影響を検討した結果、肺転移は MMP-13 KO マウスで有意に亢進した。野生型マウスではメラノーマ細胞注入後、肺血管内皮細胞での MMP-13 誘導と肺組織での endostatin 産生亢進を認め、endostatin はメラノーマ細胞の遊走、マトリゲル浸潤、血管内皮細胞間遊走を阻害し、MMP-13 KO マウスでの肺転移亢進は endostatin 腹腔内投与で抑制された。これらから、MMP-13 は肺組織での endostatin 産生を通してメラノーマ細胞の肺転移抑制に働くことが示された (Brit J Cancer 105:1615-1624, 2011)。MMP-13 によりシェディングされる RANKL は、ヒト腎細胞癌で高発現し、骨髄での破骨細胞形成を促進するのみならず、腎癌細胞の運動能を高めることで骨転移促進性に作用していることを示した (J Pathol 218:530-539, 2009)。尿路移行上皮癌や腎癌では上皮間葉転換を誘導する Snail の発現と悪性化が相関しており、Snail 発現を siRNA で低下させると MMP-2 や MMP-9 の発現と浸潤能の低下を示し、これら癌では Snail が MMP 発現を通して浸潤に関わることを明らかにした (Clin Cancer Res 16:5814-5823, 2010; Lab Invest 91:1443-1458, 2011)。

ADAM28 は肺癌と乳癌で癌細胞特異的に高発現し、insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 の分解を通して癌組織内での IGF-I 活性を亢進させて癌細胞の増殖に働くことを報告した (Cancer Sci 98:621-628, 2007; Curr Pharm Des 15:2349-2358, 2009) (図 2)。

図2 ADAM28のIGFBP-3分解による癌細胞増殖

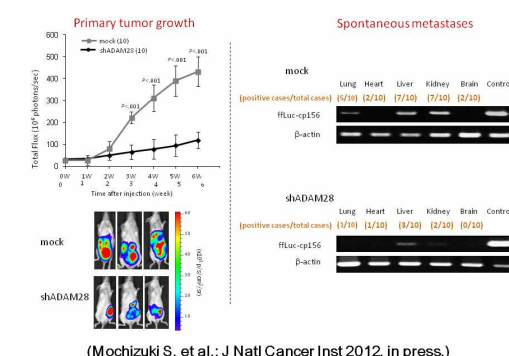


(Mochizuki S. and Okada Y.: Cancer Sci 98:621-628, 2007)

また、V-Src、LMP1、ErbB2、Ha-Ras、c-Fos による MDCK 形質転換細胞株での検討で、ADAM28 は V-Src により特異的に発現し、その発現に MEK/ERK と PI3 kinase/mTOR シグナルの関与が示された (論文投稿準備中)。VWF は癌細胞のインテグリン $\alpha v \beta 3$ への結合により p53 のリン酸化とカスパーゼ 3 の活性化を通してアポトーシスを誘導し、ADAM28 は VWF の分解により VWF 誘導性アポトーシスを回避し、癌細胞の血管内での生存延長を通して癌細胞転移促進に働いていることを実

験的に明らかにした (J Natl Cancer Inst, 2012 in press)。また、本研究では、shRNA による ADAM28 の発現抑制により乳腺脂肪組織に正所性移植した乳癌細胞の増殖と自然転移が有意に抑制されることを明らかにし、ADAM28 が癌細胞増殖・転移の標的分子になる可能性を示した (J Natl Cancer Inst, 2012 in press) (図 3)。

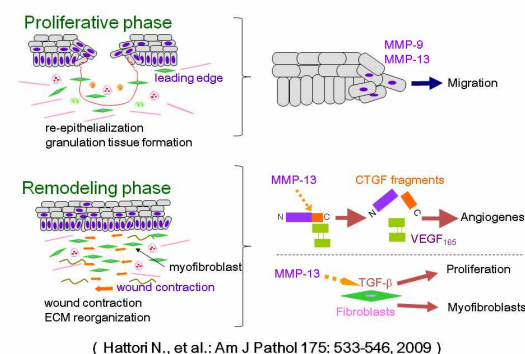
図3 ADAM28は乳癌細胞の増殖・自然転移を促進する



(Mochizuki S. et al.: J Natl Cancer Inst 2012, in press.)

(研究 III) 非腫瘍性疾患での組織内微小環境因子代謝機構の解析: MMP-9 KO マウスと MMP-13 KO マウスおよびこれらの両遺伝子を欠損させた KO マウスを用いて創傷治癒モデルを作製し、いずれのマウスでも創傷治癒が遅延することを明らかにした。表皮細胞の上皮化には MMP-9 と MMP-13 の両方が必須であり、MMP-13 は肉芽組織での CTGF 分解を介した血管新生に関わり、リモデリング期での潜在型 TGF- β 活性化による筋線維芽細胞の増殖・分化に必須であることを証明した (Am J Pathol 175:533-546, 2009) (図 4)。

図4 皮膚創傷治癒におけるMMP-9とMMP-13の役割



(Hattori N., et al.: Am J Pathol 175: 533-546, 2009)

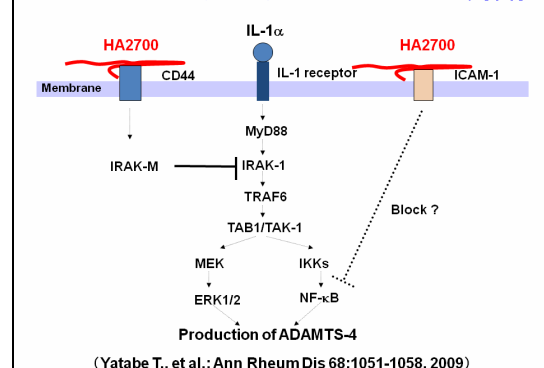
ADAM17 (TACE) 遺伝子 KO マウスは生後直後に死亡するため発育における本プロテアーゼの作用は長らく不明であった。我々は学内のグループとの共同研究で ADAM17 conditional KO マウスの作製に成功し、ADAM17 は TNF- α をはじめ多種類のサイトカインや増殖因子のシェディングを通して感染・免疫、造血、骨代謝に関わることを明らかにした (J Immunol 179:2686-2689, 2007; J Immunol 182:2093-2101, 2009)。また、本マウスを用いて、ADAM17 が実験的大動脈瘤形成や耐糖能異

常に重要な役割を果たしていることを報告した (Atherosclerosis 218:470-478, 2011; Circulation J 75:2482-2490, 2011)。変形性関節症関節軟骨では、プロテアーゼ型 ADAM 分子のうち ADAM12 が特異的に高発現することを示すとともに、ADAM12 が IGFBP-5 を分解することにより IGF-I の作用を亢進させ、関節軟骨細胞の増殖に必須であることを示した (Arthritis Rheum 58:778-789, 2008)。また、一部の MMP と ADAM 分子のインヒビターである RECK 分子が、変形性関節症関節軟骨細胞で高発現するメカニズムを解明するとともに、本分子が軟骨細胞の増殖促進とともに運動阻害に働くことを示し、不完全な関節軟骨再生機序の一旦を解明した (Am J Pathol 176:2858-2867, 2010)。さらに、Semaphorin3A が変形性関節症関節軟骨細胞で発現亢進しており、本分子は VEGF 誘導性軟骨細胞遊走能を阻害することで軟骨細胞のクローニングに関与することを示した (Arthritis Rheum 63:3000-3009, 2011)。

(研究 IV) MMP と ADAM を標的とした診断・治療法開発の基礎研究：研究代表者は、関節リウマチの関節滑膜細胞が MMP-3 を高発現することを利用して、患者血清中の MMP-3 測定法を開発・実用化してきた。本測定法は関節リウマチの早期診断、関節破壊予測、抗 TNF- α 抗体などの生物学的製剤を用いた治療効果判定に役立つことが多くの臨床施設からのデータにより裏付けられており、本研究では血中 MMP-3 が滑膜細胞に由来し、人工膝関節置換術後に低下することを実証した (Arch Pathol Lab Med 131:563-570, 2007)。本検査法は、滑膜病変をモニターできる世界初の関節リウマチ診断法であり、研究代表者は、本研究業績により平成 22 年度文部科学大臣表彰科学技術賞（開発部門）を受けた。ADAM28 を肺癌患者血清中で測定できる ELISA 系の開発に成功し、本アッセイ法を用いて、血中 ADAM28 レベルが非小細胞肺癌患者の病期、転移、再発のマーカーになることを示し、肺癌の診断に有用であることを報告した (Int J Cancer 127:1844-1856, 2010)。ヒト変形性関節症の関節軟骨アグリカン分解には、6 種類のアグリカナゼ (ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15) のうち ADAMTS4 が中心的な役割を果たすことを示し、高分子ヒアルロン酸が CD44 や ICAM-1 を介して ADAMTS4 の遺伝子発現を抑制する薬剤として有力なことを見出した (Ann Rheum Dis 68:1051-1058, 2009) (図 5)。高分子ヒアルロン酸は既に変形性関節症や関節リウマチ患者に対して治療薬として用いられており、本データは高分子ヒアルロン酸が単に症状の改善のみならず、関節破壊自体を抑制する効果がある可能性を示唆している。また、カルシウムペントサンが ADAMTS4 の活性を直接阻害することを初めて証明した (FEBS Lett 582:2945-2949, 2008)。本薬剤は、イヌなどのペットの変形性関節症治療薬としてヨーロッパ諸

国やオーストラリアで使用されており、ヨーロッパで変形性関節症を対象にして臨床試験に入っていることから、関節軟骨底護剤の候補として今後注目される。

図5 高分子ヒアルロン酸によるADAMTS4発現抑制



本研究課題は、平成 22 年度の研究進捗評価において評価 A (当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる)を受けているが、ADAM28 に関する生理的意義やモノクローナル抗体などによる治療応用での基礎的研究などに改善が望まれるとの指摘を受けた。これに対しては、ADAM28 KO マウスでの解析は遅れているが、ADAM28 はヒト胃粘膜、小腸粘膜、気管支粘膜の腺細胞と表層上皮の一部において、肺癌組織の約 1/10 程度ながら発現することを見出しており、これら組織での上皮細胞の生存維持に関与するとの仮説を立てて検討中である。また、ADAM28 酵素活性を阻害する 2 種類のヒト型抗体の開発に成功しており、ヒト癌細胞移植モデルでの局所増殖と転移抑制作用を解析中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 68 件)

Mochizuki S., Soejima K., Shimoda M., Abe H., Sasaki A., Okano H.J., Okano H. and Okada Y.: Effect of ADAM28 on carcinoma cell metastasis by cleavage of von Willebrand factor. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012 in press. 査読有。

Fukuda H., Mochizuki S., Abe H., Okano H. J., Hara-Miyauchi C., Okano H., Yamaguchi N., Nakayama M., D'Armiento J. and Okada Y.: Host-derived MMP-13 exhibits a protective role in lung metastasis of melanoma cells by local endostatin production. *Brit. J. Cancer* 105: 1615-1624, 2011. 査読有。

Okubo M., Kimura T., Fujita Y., Mochizuki S., Niki Y., Enomoto H., Suda Y., Toyama Y. and Okada Y.: Semaphorin 3A is expressed in human osteoarthritic cartilage and antagonizes vascular endothelial growth factor₁₆₅-promoted chondrocyte migration: an implication for

chondrocyte cloning. **Arthritis Rheum.** 63: 3000-3009, 2011. 査読有.

Mikami S., Katsube K., Oya M., Ishida M., Kosaka T., Mizuno R., Mukai M. and Okada Y.: Expression of Snail and Slug in renal cell carcinoma: E-cadherin repressor Snail is associated with cancer invasion and prognosis. **Lab. Invest.** 91:1443-1458, 2011. 査読有.

Kaneko H., Anzai T., Horiuchi K., Morimoto K., Anzai A., Nagai T., Sugano Y., Maekawa Y., Itoh H., Yoshikiwa T., Okada Y., Ogawa S. and Fukuda K.: Tumor necrosis factor- α converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. **Circulation J** 75:2482-2490, 2011. 査読有.

Kaneko H., Anzai T., Horiuchi K., Kohno T., Nagai T., Anzai A., Takahashi T., Sasaki A., Shimoda M., Maekawa Y., Shimizu H., Yoshikawa T., Okada Y., Yozu R. and Fukuda K.: Tumor necrosis factor- α converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development. **Atherosclerosis** 218:470-478, 2011. 査読有.

Kimura T., Okada A., Yatabe T., Okubo M., Toyama Y., Noda M. and Okada Y.: RECK is up-regulated and involved in chondrocyte cloning in human osteoarthritic cartilage. **Am. J. Pathol.** 176: 2858-2867, 2010 査読有.

Kuroda H., Mochizuki S., Shimoda M., Chijiwa M., Kamiya K., Izumi Y., Watanabe M., Horinouchi H., Kawamura M., Kobayashi K. and Okada Y.: ADAM28 is a serological and histochemical marker for non-small-cell lung cancers. **Int. J. Cancer** 127:1844-1856, 2010. 査読有.

Mochizuki S., Tanaka R., Shimoda M., Onuma J., Fujii Y., Jinno H. and Okada Y.: Connective tissue growth factor is a substrate of ADAM28. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 402:651-657, 2010. 査読有.

Hakuno, D., Kimura, N., Yoshioka, M., Mukai, M., Kimura T., Okada Y., Yozu, R., Shukunami, C., Hiraki, Y., Kudo, A., Ogawa, S. and Fukuda, K.: Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents. **J. Clin. Invest.** 120: 2292-2306, 2010. 査読有.

Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, Miyajima A, Shirotake S, Ishida M, Okada Y., Oya M.: Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. **Clin Cancer Res** 16:5814-23, 2010. 査読有.

Yatabe T., Mochizuki S., Takizawa M., Chijiwa M., Okada A., Kimura T., Fujita Y.,

Matsumoto H., Toyama Y. and Okada Y.: Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. **Ann. Rheum. Dis.** 68:1051-1058, 2009. 査読有.

Mochizuki S. and Okada Y.: ADAM28 as a target for human cancers. **Curr. Pharm. Des.** 15:2349-2358, 2009. 査読有.

Hattori N., Mochizuki S., Kishi K., Nakajima T., Takaishi H., D'Armiento J. and Okada Y.: MMP-13 plays a role in migration, angiogenesis and contraction in mouse skin wound healing. **Am. J. Pathol.** 175:533-546, 2009. 査読有.

Mikami S., Katsube K., Oya M., Ishida M., Kosaka T., Mizuno R., Mochizuki S., Ikeda T., Mukai M. and Okada Y.: Increased RANKL expression is related to tumor migration and metastasis of renal cell carcinomas. **J. Pathol.** 218:530-539, 2009. 査読有.

Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Miyamoto K., Akiyama H., Takaishi H., Morioka H., Nakamura T., Okada Y., Blobel CP, and Toyama Y: Conditional inactivation of TACE by a Sox9 promoter leads to osteoporosis and increased granulopoiesis via dysregulation of IL-17 and G-CSF. **J. Immunol.** 182:2093-2101, 2009. 査読有.

Okada A., Mochizuki S., Yatabe T., Kimura T., Shiomi T., Fujita Y., Matsumoto H., Sehara-Fujisawa A., Iwamoto Y. and Okada Y.: ADAM12 (Meltrin α) is involved in chondrocyte proliferation via cleavage of insulin-like growth factor-binding protein-5 in osteoarthritic cartilage. **Arthritis Rheum.** 58: 778-789, 2008. 査読有.

Imai, K. and Okada Y.: Purification of matrix metalloproteinases by column chromatography. **Nat. Protoc.** 3:1111-1124, 2008. 査読有.

Kimura N., Shukunami C., Hakuno D., Yoshioka M., Miura S., Docheva D., Kimura T., Okada Y., Matsumura G., Shin'oka T., Yozu R., Kobayashi J., Ishibashi-Ueda H., Hiraki Y. and Fukuda K.: Local tenomodulin absence, angiogenesis, and matrix metalloproteinase activation are associated with the rupture of the chordae tendineae cordis. **Circulation** 118: 1737-1747, 2008. 査読有.

Takizawa M., Yatabe T., Okada A., Chijiwa M., Mochizuki S., Ghosh P. and Okada Y.: Calcium pentosan polysulfate directly inhibits enzymatic activity of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in osteoarthritic chondrocytes. **FEBS Lett.** 582:2945-2949, 2008. 査読有.

21 Mochizuki S. and Okada Y.: ADAMs in cancer cell proliferation and progression. **Cancer Sci.** 98:621-628, 2007. 査読有.

22 Kobayashi A., Okazaki S., Enomoto H., Shiomi T., Obata K. and Okada Y.: Serum levels

of matrix metalloproteinase-3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. **Arch. Pathol. Lab. Med.** 131:563-570, 2007. 査読有.

23 Shimoda M., Hashimoto G., Mochizuki S., Ikeda E., Nagai N., Ishida S. and Okada Y.: Binding of ADAM28 to P-selectin glycoprotein ligand-1 enhances P-selectin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells. **J. Biol. Chem.** 282: 25864-25874, 2007. 査読有.

24 Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y. and Blobel C.P.: TNF α -converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. **J. Immunol.** 179: 2686-2689, 2007. 査読有.

〔学会発表〕(計 44 件)

岡田 保典：メタロプロテアーゼ (MMP/ADAM) を標的とした OA 治療：現状と将来。第 25 回日本軟骨代謝学会。2012 年 3 月 10 日。名古屋。

岡田保典：関節リウマチにおける関節軟骨破壊とメタロプロテアーゼ。第 55 回日本リウマチ学会。2011 年 7 月 18 日。神戸。

Yasunori Okada: Substrates and roles of ADAM28 in human cancers. Gordon Research Conference on Proteolytic Enzymes and Their Inhibitors. Invited speaker. May 4, 2010. Il Ciocco, Italy.

Yasunori Okada: ADAMs in tumor growth and progression. In Gordon Research Conference on MMPs. Invited speaker. September 3, 2009. Les Diablerets, Switzerland.

岡田保典：MMP/ADAM による組織内微小環境因子代謝。第 97 回日本病理学会。2008 年 5 月 15 日。金沢。

〔図書〕(計 5 件)

Okada Y.: Proteinases and matrix degradation. In Kelley's Textbook of Rheumatology. Ed. by Firestein G. S., Budd R. C., Gabriel S. E., McInnes I. B. and O'Dell J. R. 9th edition, Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012, in press.

Mochizuki S. and Okada Y.: ADAM28. In: Handbook of Proteolytic Enzymes. Ed by Rawlings N.D. and Salvesen G. Elsevier Ltd, Oxford, UK. 2012, in press.

Okada Y.: Immunohistochemistry of MMPs and TIMPs. In Matrix Metalloproteinase Protocols. Second edition. Ed. by Ian M. Clark, David A. Young and Andrew D. Rowan. Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA. Methods in Molecular Biology 622:211-219, 2010

〔その他〕

研究代表者：「組織内活性化制御機構解明に基づく血清 MMP-3 測定法の開発」で、平成 22 年度文部科学大臣表彰 科学技術賞受賞

ホームページ：<http://keio-okada-lab.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡田 保典 (OKADA YASUNORI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：00115221

(2)研究分担者

望月 早月 (MOCHIZUKI SATSUKI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：80365428

池田 栄二 (IKEDA EIJI)

山口大学・医学部・教授

研究者番号：30232177

(H20→H23：連携研究者)

下田 将之 (SHIMODA MASAYUKI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70383734

(H22→H23：連携研究者)

藤井 豊 (FUJII YUTAKA)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：80211522

木村 徳宏 (KIMURA TOKUHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40445200

佐々木 文 (SASAKI AYA)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60343381

(3)連携研究者

Kiran Chada (キリン チャダ)

ニュージャージ医科歯科大学・医学部・教授

研究者番号：なし

Jeanine D'Armiento (ジニン ダーミエント)

コロンビア大学・医学部・准教授

研究者番号：なし